

PCT/JP2004/010456

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

26.07.2004

REC'D 16 SEP 2004

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2003年 7月24日

出 願 番 号
Application Number: 特願2003-201286
[ST. 10/C]: [JP2003-201286]

出 願 人
Applicant(s): 株式会社富士薬品

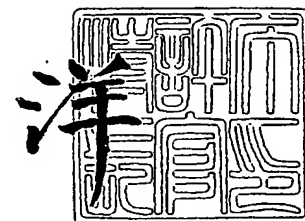
BEST AVAILABLE COPY

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 9月 2日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願

【整理番号】 P03071507

【あて先】 特許庁長官 殿

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県さいたま市西区指扇 3 9 2 6 - 2 株式会社富士
薬品第一研究所内

【氏名】 中村 洋

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県さいたま市西区指扇 3 9 2 6 - 2 株式会社富士
薬品第一研究所内

【氏名】 雨田 淳一郎

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県さいたま市西区指扇 3 9 2 6 - 2 株式会社富士
薬品第一研究所内

【氏名】 大野 敦嗣

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県さいたま市西区指扇 3 9 2 6 - 2 株式会社富士
薬品第一研究所内

【氏名】 佐藤 隆弘

【特許出願人】

【識別番号】 592197599

【氏名又は名称】 株式会社富士薬品

【代理人】

【識別番号】 110000084

【氏名又は名称】 特許業務法人アルガ特許事務所

【代表者】 中嶋 俊夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100068700

【弁理士】

【氏名又は名称】 有賀 三幸

【選任した代理人】

【識別番号】 100077562

【弁理士】

【氏名又は名称】 高野 登志雄

【選任した代理人】

【識別番号】 100096736

【弁理士】

【氏名又は名称】 中嶋 俊夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100089048

【弁理士】

【氏名又は名称】 浅野 康隆

【選任した代理人】

【識別番号】 100101317

【弁理士】

【氏名又は名称】 的場 ひろみ

【選任した代理人】

【識別番号】 100117156

【弁理士】

【氏名又は名称】 村田 正樹

【選任した代理人】

【識別番号】 100111028

【弁理士】

【氏名又は名称】 山本 博人

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 164232

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

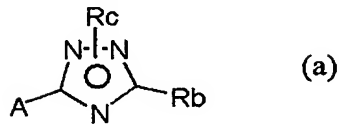
【書類名】 明細書

【発明の名称】 1, 2, 4-トリアゾール化合物の製造方法 及びその中間体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (a)

【化 1】



(式中、A は 2 位以外に置換基を有していてもよいピリジン N-オキシド-4-イル基又は置換基を有していてもよい 2-シアノピリジン-4-イル基を示し、R b は置換基を有していてもよいピリジル基又はフェニル基を示し、R c は式 (1) 化合物を有機溶媒可溶性とし、酸によって除去できる基であってトリアゾール環の何れかの窒素原子に結合している基を示す) で表わされる 1, 2, 4-トリアゾール化合物又はその塩。

【請求項 2】 基 R c が、一般式 (6)

【化 2】

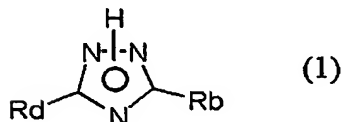


(式中、R y は、置換又は非置換のアルキル基を示す) で表される基、ジフェニルメチル基又は p-アルコキシベンジル基である請求項 1 記載の 1, 2, 4-トリアゾール化合物又はその塩。

【請求項 3】 塩が p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、塩酸又は硫酸の塩である請求項 1 又は 2 記載の 1, 2, 4-トリアゾール化合物又はその塩。

【請求項 4】 一般式 (1)

【化 3】



(式中、R_dは2位以外に置換基を有していてもよいピリジンN-オキシド-4-イル基を示し、R_bは置換基を有していてもよいピリジル基又はフェニル基を示し、水素原子はトリアゾール環の何れかの窒素原子に結合している)で表わされる化合物に、次式(2)

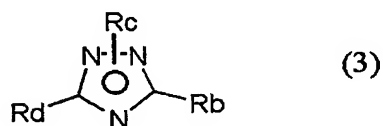
【化4】



(式中、R_cは目的物を有機溶媒可溶性にし、酸によって除去できる基を示し、Xはハロゲン原子又はスルホン酸残基を示す)

で表される化合物を反応させることを特徴とする一般式(3)

【化5】

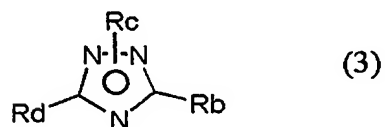


(式中、R_cは式(3)の化合物を有機溶媒可溶性にし、酸によって除去できる基であってトリアゾール環の何れかの窒素原子に結合している基を示し、R_d及びR_bは前記と同じものを示す)

で表される化合物又はその塩の製造方法。

【請求項5】 一般式(3)

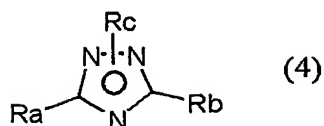
【化6】



(式中、R_dは2位以外に置換基を有していてもよいピリジンN-オキシド-4-イル基を示し、R_bは置換基を有していてもよいピリジル基又はフェニル基を示し、R_cは式(3)の化合物を有機溶媒可溶性にし、酸によって除去できる基であってトリアゾール環の何れかの窒素原子に結合している基を示す)

で表される化合物に、ニトリル化剤を反応させることを特徴とする一般式(4)

【化 7】

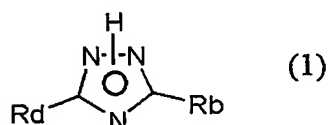


(式中、R a は置換基を有していてもよい 2-シアノピリジン-4-イル基を示し、R b 及び R c は前記と同じものを示す)

で表される化合物又はその塩の製造方法。

【請求項 6】 一般式 (1)

【化 8】



(式中、R d は 2 位以外に置換基を有していてもよいピリジン N-オキシド-4-イル基を示し、R b は置換基を有していてもよいピリジル基又はフェニル基を示し、水素原子はトリアゾール環の何れかの窒素原子に結合している) で表わされる化合物に、次式 (2)

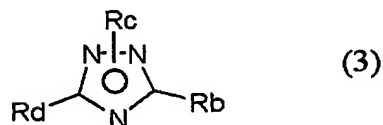
【化 9】



(式中、R c は目的物を有機溶媒可溶性にし、酸によって除去できる基を示し、X はハロゲン原子又はスルホン酸残基を示す)

で表される化合物を反応させて一般式 (3)

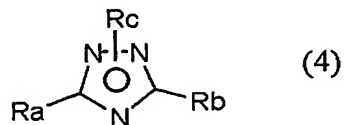
【化 10】



(式中、R c は式 (3) の化合物を有機溶媒可溶性にし、酸によって除去できる基であってトリアゾール環の何れかの窒素原子に結合している基を示し、R d 及び R b は前記と同じものを示す)

で表される化合物を得、次いでこれにニトリル化剤を反応させることを特徴とする一般式 (4)

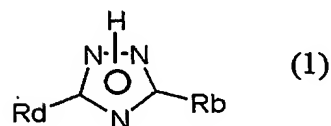
【化 1 1】



(式中、R a は置換基を有していてもよい 2-シアノピリジン-4-イル基を示し、R b 及び R c は前記と同じものを示す)
で表される化合物又はその塩の製造方法。

【請求項 7】 一般式 (1)

【化 1 2】



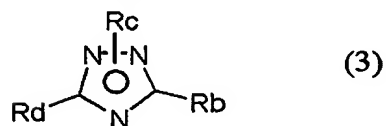
(式中、R d は 2 位以外に置換基を有していてもよいピリジン N-オキシド-4-イル基を示し、R b は置換基を有していてもよいピリジル基又はフェニル基を示し、水素原子はトリアゾール環の何れかの窒素原子に結合している) で表わされる化合物に、次式 (2)

【化 1 3】



(式中、R c は目的物を有機溶媒可溶性にし、酸によって除去できる基を示し、X はハロゲン原子又はスルホン酸残基を示す)
で表される化合物を反応させて一般式 (3)

【化 1 4】

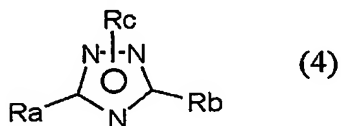


(式中、R c は一般式 (3) の化合物を有機溶媒可溶性にし、酸によって除去で

きる基であってトリアゾール環の何れかの窒素原子に結合している基を示し、R d 及び R b は前記と同じものを示す)

で表される化合物を得、次いでこれにニトリル化剤を反応させて一般式 (4)

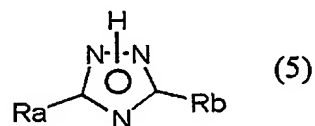
【化 1 5】



(式中、R a は置換基を有していてもよい 2-シアノピリジン-4-イル基を示し、R b 及び R c は前記と同じものを示す)

で表される化合物を得、更にこれに酸を反応させることを特徴とする一般式 (5)

【化 1 6】

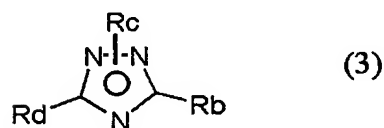


(式中、R a 及び R b は前記と同じものを示し、水素原子はトリアゾール環の何れかの窒素原子に結合している)

で表される 1, 2, 4-トリアゾール化合物、その塩又はその水和物の製造方法。

【請求項 8】 一般式 (3)

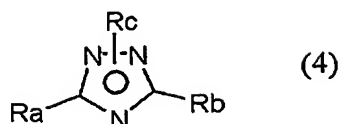
【化 1 7】



(式中、R d は 2 位以外に置換基を有していてもよいピリジン N-オキシド-4-イル基を示し、R b は置換基を有していてもよいピリジル基又はフェニル基を示し、R c は式 (3) の化合物を有機溶媒可溶性にし、酸によって除去できる基であってトリアゾール環の何れかの窒素原子に結合している基を示す)

で表される化合物にニトリル化剤を反応させて一般式 (4)

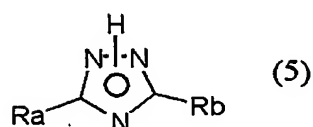
【化18】



(式中、R_aは置換基を有していてもよい2-シアノピリジン-4-イル基を示し、R_b及びR_cは前記と同じものを示す)

で表される化合物を得、次いでこれに酸を反応させることを特徴とする一般式 (5)

【化19】



(式中、R_a及びR_bは前記と同じものを示し、水素原子はトリアゾール環の何れかの窒素原子に結合している)

で表される1, 2, 4-トリアゾール化合物、その塩又はその水和物の製造方法。

【請求項9】 基R_cが、一般式 (6)

【化20】



(式中、R_yは、置換又は非置換のアルキル基を示す)

で表される基、ジフェニルメチル基又はp-アルコキシベンジル基である請求項4～8のいずれか1項記載の製造法

【請求項10】 塩がp-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、塩酸又は硫酸の塩である請求項4～9のいずれか1項記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、3及び5位に芳香族の置換基を有する新規1, 2, 4-トリアゾー

ル化合物の製造方法及びその中間体に関する。

【0002】

【従来の技術】

高尿酸血症による痛風の治療には非ステロイド系又はステロイド系の抗炎症剤による薬物治療により発作を沈静化後、生活慣習改善による治療が行われる。しかし、痛風関節炎を繰り返す症例、痛風結節を認める症例、さらには無症候性高尿酸血症でも血清尿酸値が 8 mg/dL 以上の場合には血清尿酸値を低下させる薬剤の適応となり、患者の病態（尿酸排泄低下型か、尿酸産生亢進型か、尿路結石の危険があるか、等）に応じた投薬が行なわれる。血清尿酸値を低下させる手段としてキサンチンオキシダーゼ阻害作用を有する薬剤が使われているが、同薬剤で臨床上使用されているのはアロプリノールのみである。

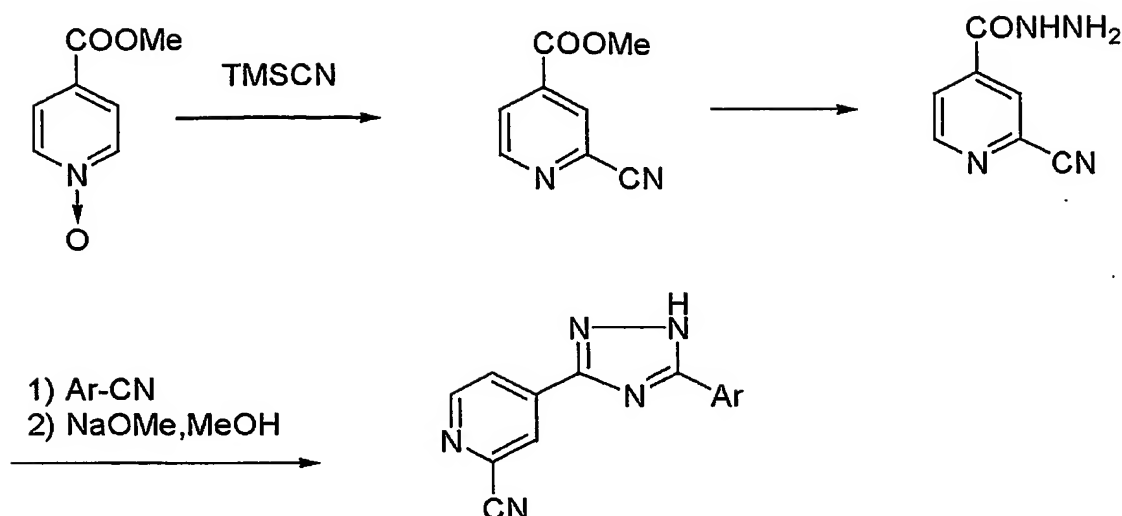
【0003】

【発明が解決しようとする課題】

かかる実情において種々検討した結果、本発明者等は、置換基を有していてもよい 2-シアノピリジン-4-イル基を 3 位に有し、置換基を有していてもよい芳香族基を 5 位に有する新規な 1, 2, 4-トリアゾール化合物が、キサンチンオキシダーゼを阻害し、痛風、高尿酸血症の治療に有用であることを見出し、先に特許出願した（特願 2002-017825 号）。そして、この化合物は次の反応式に示す方法により製造されていた。

【0004】

【化 2 1】



【0005】

(式中、TMSはトリメチルシリル基を示し、Arは芳香族基を示す)

【0006】

この方法は、少量の製造においては充分目的を達し得る方法であったが、置換又は非置換の2-シアノイソニコチン酸ヒドラジドの製造が煩雑である上、各工程で生成化合物の物性に合わせて反応溶媒を選択する必要があつて、工程毎の単離を必要とする等の問題があつた。さらに、全体としての収率が充分高くないため工業的に生産するには問題があつた。

【0007】

本発明の目的は、痛風、高尿酸血症の治療に有用な、置換基を有していてもよい2-シアノピリジン-4-イル基を3位に有し、かつ置換基を有していてもよい芳香族基を5位に有する1,2,4-トリアゾール化合物の大量製造に適した製造方法及びその中間体を提供することにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】

そこで、本発明者は、予め2位以外に置換基を有していてもよいピリジンN-オキシド-4-イル基を3位に有し、置換基を有していてもよい芳香族基を5位に有する1,2,4-トリアゾール化合物を製造しておき、この化合物のトリア

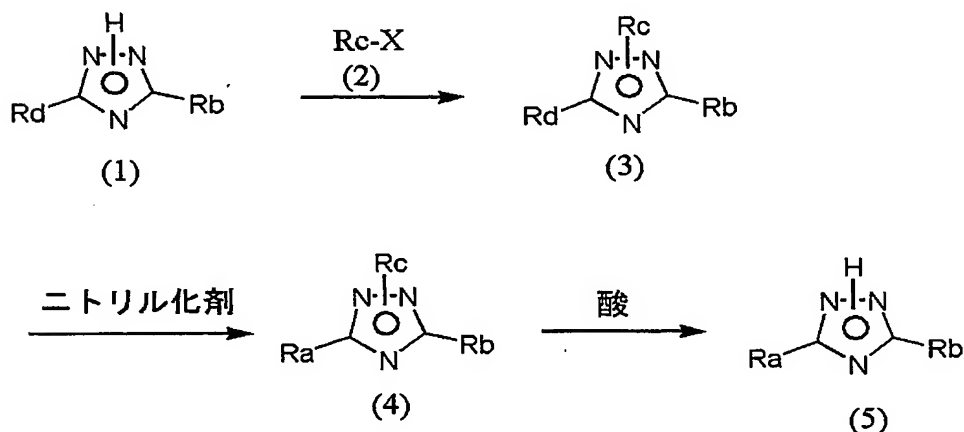
ゾール環の窒素原子に結合する水素原子を、有機溶媒可溶性となり、酸によって除去できる基に変換した後にニトリル化し、次いで該基を除去することにより置換基を有していてもよい 2-シアノピリジン-4-イル基を 3 位に、かつ置換基を有していてもよい芳香族基を 5 位に有する 1, 2, 4-トリアゾール化合物が、各工程毎の単離を必要とせず、極めて高収率で得られることを見出し、本発明を完成した。

【0009】

本発明方法は、次の反応式で表される。

【0010】

【化 2 2】



【0011】

(式中、R d は 2 位以外に置換基を有していてもよいピリジン N-オキシド-4-イル基を示し、R b は置換基を有していてもよいピリジル基又はフェニル基を示し、R c は式 (3) 及び (4) の化合物を有機溶媒可溶性にし、酸によって除去できる基を示し、式 (3) 及び (4) の化合物においてはトリアゾール環の何れかの窒素原子に結合している基を示し、R a は置換基を有していてもよい 2-シアノピリジン-4-イル基を示し、X はハロゲン原子又はスルホン酸残基を示し、式 (1) 及び (5) の化合物においては水素原子はトリアゾール環の何れかの窒素原子に結合している)

【0012】

すなわち、本発明は一般式(1)で表される化合物に、式(2)で表される化合物を反応させることを特徴とする一般式(3)で表される化合物又はその塩の製造法を提供するものである。

また、本発明は一般式(3)で表される化合物にニトリル化剤を反応させることを特徴とする一般式(4)で表される化合物又はその塩の製造法を提供するものである。

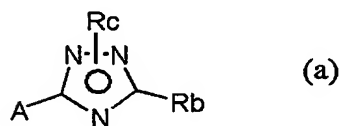
また、本発明は一般式(3)で表わされる化合物にニトリル化剤を反応させて一般式(4)で表される化合物を得、次いでこれに酸を反応させることを特徴とする一般式(5)で表される1, 2, 4-トリアゾール化合物、その塩又はその水和物の製造法を提供するものである。

本発明方法において、一般式(3)及び(4)で表される化合物は、製造中間体として有用である。

従って、本発明は、次の一般式(a)

【0013】

【化23】



(式中、Aは2位以外に置換基を有していてもよいピリジンN-オキシド-4-イル基又は置換基を有していてもよい2-シアノピリジン-4-イル基を示し、Rb及びRcは前記と同じものを示す)で表わされる1, 2, 4-トリアゾール化合物又はその塩を提供するものである。

【0014】

【発明の実施の形態】

前記反応式中、Rdで示されるピリジンN-オキシド-4-イル基及びRaで示される2-シアノピリジン-4-イル基に置換し得る基としては、ニトロ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基及びフェニル基から選ばれる1~3個が挙げられる。

【0015】

R^bで示されるピリジル基又はフェニル基に置換し得る基としては、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、置換又は非置換の低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、N-低級アルキルピペラジノ基、低級アルキルアミノ基、フェニル基及びフェニルチオ基から選ばれる1～4個が挙げられる。

【0016】

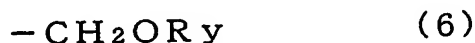
ここで、ハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。低級アルキル基としては炭素数1～6の直鎖又は分岐鎖のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、イソプロピル基、イソブチル基等が挙げられる。置換又は非置換の低級アルコキシ基としては、炭素数1～6の直鎖又は分岐鎖の置換又は非置換のアルコキシ基が挙げられ、例えばメトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、イソブトキシ基、メトキシエチルオキシ基、メトキシエトキシエチルオキシ基、ベンジルオキシメチルオキシ基等が挙げられる。低級アルキルチオ基としては、炭素数1～6の直鎖又は分岐鎖のアルキルチオ基が挙げられ、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、イソプロピルチオ基等が挙げられる。N-低級アルキルピペラジノ基及び低級アルキルアミノ基の低級アルキル基としては、炭素数1～6の直鎖又は分岐鎖のアルキル基が挙げられる。

【0017】

R^cとしては、式(3)及び(4)で表される化合物を有機溶媒可溶性とし、酸で除去できる基であれば限定されないが、例えば、一般式(6)

【0018】

【化24】



【0019】

(式中、R_yは、置換又は非置換のアルキル基を示す)で表される基、ジフェニルメチル基又はp-アルコキシベンジル基等が挙げられる。

【0020】

式(6)中、R_yで示される置換又は非置換のアルキル基としては、炭素数1～6の直鎖又は分岐鎖のアルキル基(C₁₋₆アルキル基と略す)、フェニルC

1-6 アルキル基、C₁-6 アルコキシ-C₁-6 アルキル基、トリ (C₁-6 アルキル) シリル-C₁-6 アルキル基が挙げられる。ここで、C₁-6 アルキル基及びC₁-6 アルコキシの例としては、前記低級アルキル基及び置換又は非置換の低級アルコキシ基と同じもの、例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基等が挙げられる。

また、p-アルコキシベンジル基としては、p-C₁-6 アルコキシベンジル基が挙げられる。

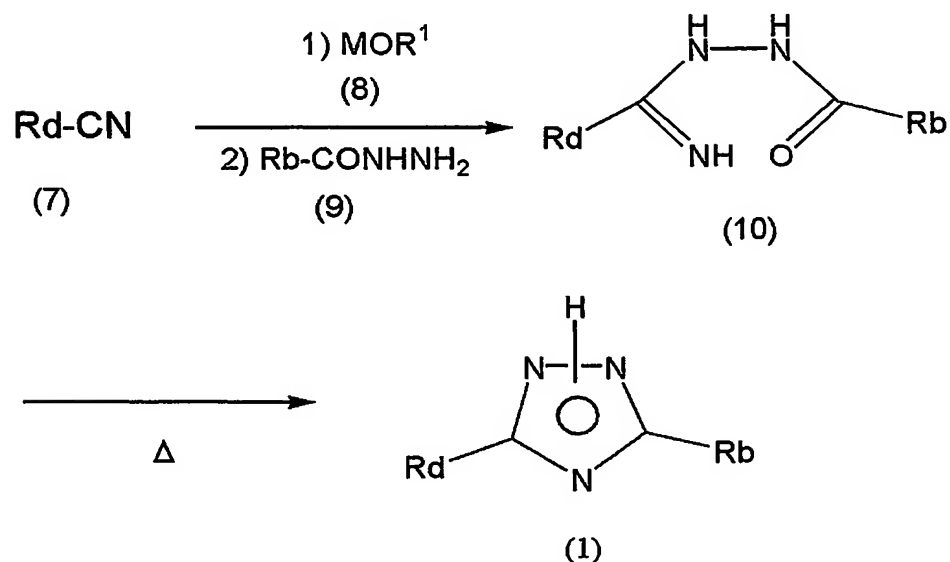
特に好ましい式R_cの例としては、ベンジルオキシメチル基、メトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、ジフェニルメチル基、p-メトキシベンジル基が挙げられる。

【0021】

原料である一般式(1)で表される化合物は、例えば、特開昭47-7120号公報、特開昭61-152661号公報、特開昭62-149673号公報、特開2002-528447号公報、欧州特許出願公開第559363号明細書等に記載の方法によって製造することができるが、次の反応式に従って製造するのが好ましい。

【0022】

【化25】



【0023】

(式中、Mはアルカリ金属原子を示し、R¹は低級アルキル基を示し、R^b及びR^dは前記と同じものを示す)

【0024】

すなわち、4-シアノピリジンN-オキシド類(7)にアルカリ金属アルコキシド(8)を反応後、次いでヒドラジド類(9)を反応させて化合物(10)を得、これを加熱閉環することにより式(1)の原料化合物が得られる。

【0025】

ここで、アルカリ金属アルコキシドとしては、ナトリウムメトキシド等が挙げられる。4-シアノピリジンN-オキシド類(7)とアルカリ金属アルコキシド(8)との反応は、アルコール中で室温～80℃で数時間行うのがよい。また、ヒドラジド類(9)との反応は、50～100℃で30分～数時間行えばよく、更にその後の加熱閉環反応は、100～150℃程度の加熱で充分である。

【0026】

4-シアノピリジンN-オキシド類(7)から式(1)の化合物までの反応は、中間体を何ら単離せず、1ポットで行うことができる。また、その反応収率は80%以上にもなる。

【0027】

原料化合物(1)と式(2)の化合物との反応は、有機溶媒中、塩基の存在下に行われる。有機溶媒としては、N,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル、ジオキサン等が挙げられる。このうち、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド等の極性溶媒が好ましい。塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機アミンが好ましい。反応は、50～150℃で1～6時間行えばよい。

【0028】

化合物(3)のニトリル化反応は、有機溶媒中、トリメチルシリルニトリル、シアン化カリウム、シアン化ナトリウム等のニトリル化剤と、以下に示す試薬との組み合わせによって行われる(ただし、ニトリル化剤がシアン化カリウム及び

シアン化ナトリウムの場合には、トリエチルアミン及びジイソプロピルアミンとの組み合わせは除く)。N, N-ジメチルカルバミン酸クロリド、4-モルホリニルカルボニルクロリド、アセチルクロリド、ベンゾイルクロリド、p-トルエンスルホンイルクロリド、クロロ炭酸エチル、メトキシメチルクロリド、硫酸ジメチル、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン。

このうち、トリメチルシリルニトリルとN, N-ジメチルカルバミン酸クロリド及びトリメチルシリルニトリルとトリエチルアミンの組み合わせが好ましい。

【0029】

反応溶媒としては、N, N-ジメチルアセトアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、アセトニトリル、ジクロロメタン等が使用できるが、N, N-ジメチルアセトアミドが好ましい。

【0030】

反応温度及び時間は、0~10℃、好ましくは5℃以下でニトリル化剤を加え、30分~2時間攪拌後、20~70℃、好ましくは30~60℃で5~20時間、好ましくは7~15時間攪拌する。

【0031】

次いで、ニトリル化して得られた化合物(4)のトリアゾール環の窒素原子上の基を酸により除去して、1, 2, 4-トリアゾール化合物(5)を得る。

使用する酸としては、該基を除去でき、且つ本発明化合物を破壊することのない酸であれば使用可能である。好ましくはp-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の有機酸、塩酸、硫酸等の無機酸が挙げられる。

【0032】

反応溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、2-ブタノール等のアルコール類又はアルコール類とトルエンの混合溶媒が使用できるが、エタノール、イソプロパノールが好ましい。

反応温度及び時間は、50℃~150℃、好ましくは80℃~120℃で3時間~20時間、好ましくは5時間~15時間攪拌する。

【0033】

化合物(1)から化合物(5)までの反応は、有機溶媒中で行うことができ、中間体を単離することなく、1ポットで行うことができ、工業的に有利である。また、化合物(1)から化合物(5)までの収率は80%にも達し、工業的に有利である。

【0034】

得られた化合物(5)は、酸処理に用いた酸の付加塩として単離することができる。当該酸付加塩は所望により中和することにより、化合物(5)の遊離塩基とすることもできる。化合物(5)の中和に使用する塩基は、中和する酸によって相違するが、好ましくは炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等が使用可能である。反応溶媒としては、アルコール水系の溶媒が使用できるが、アルコールとしてはエタノール、イソプロパノール、2-ブタノールの低級アルコール等が好ましい。反応温度は、10℃～50℃、好ましくは20℃～30℃で行うのがよい。

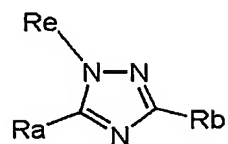
【0035】

本発明が基本骨格とする1, 2, 4-トリアゾール化合物には以下の如き異性体(A) (B) (C)が存在するが、本発明においてはこれらを全て1, 2, 4-トリアゾールと表記し一般式として表示した。

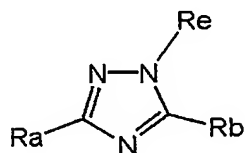
【0036】

【化 26】

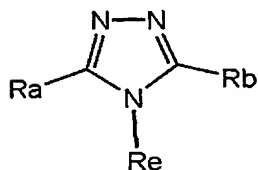
異性体 (A)



異性体 (B)



異性体 (C)



【0037】

(式中、Ra 及び Rb は前記と同じものを示し、Re は水素原子又は Rc を示す)

【0038】

【実施例】

以下に本発明を実施例により詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0039】

参考例 1

5-(1-オキシ-4-ピリジル)-3-(4-ピリジル)-1,2,4-トリアゾールの製造

アルゴン雰囲気下、4-シアノピリジン-N-オキシド (130.0 g) のメタノール (1040 mL) 懸濁液にナトリウムメトキシド (5.85 g) を加え

、室温で2時間攪拌した。次にイソニコチン酸ヒドラジド (148.43 g) を加え、1時間還流した。この反応溶液を室温に戻し、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF・910 mL) を加え、反応液中のメタノールを留去し、内温105℃で8時間加熱した。反応後室温に戻し、析出した黄色結晶を濾取し、DMF (130 mL)、メタノール(130 mL×2)で洗浄した。この結晶を60℃で15時間減圧乾燥し、標記化合物を黄色結晶として234.32 g得た。

【0040】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 7.98-8.03(m, 4H), 8.36(d, 2H, $J=7.02\text{Hz}$), 8.75-8.77(m, 2H)

【0041】

参考例2

5-(1-オキシ-4-ピリジル)-3-(2-メチル-4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾールの製造

アルゴン雰囲気下、4-シアノピリジン-1-オキシド (0.99 g) のメタノール (8.0 mL) 懸濁液にナトリウムメトキシド (0.045 g) を加え、室温で2時間攪拌した。次に2-メチル-イソニコチン酸ヒドラジド (1.25 g) を加え、1時間還流した。この反応溶液を室温に戻し、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF・14.0 mL) を加え、反応液中のメタノールを留去し、外温110℃で23時間加熱した。反応後室温に戻し、析出した黄色結晶を濾取し、DMF (3.0 mL×6)、メタノール (3.0 mL×3) で洗浄した。この結晶を80℃で4.5時間減圧乾燥し、標記化合物を黄色結晶として1.75 g得た。

【0042】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.58(s, 3H), 7.64(d, 1H, $J=5.13\text{Hz}$), 7.88(s, 1H), 7.99-8.03(m, 2H), 8.36(d, 2H, $J=7.29\text{Hz}$), 8.62(d, 1H, $J=5.13\text{Hz}$)

【0043】

実施例1

(1) N-ベンジルオキシメチル-5-(1-オキシ-4-ピリジル)-3-(4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾールの製造

アルゴン雰囲気下、参考例 1 で得た黄色結晶 (70.0 g) の N, N-ジメチルアセトアミド (700 mL) 懸濁液にベンジルククロメチルエーテル (46.6 mL) を滴下し、室温で 10 分間攪拌後、トリエチルアミン (46.9 mL) を滴下し、内温 85℃ で 2 時間加熱して、N-ベンジルオキシメチル-5-(1-オキシ-4-ピリジル)-3-(4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾール溶液を得た。この溶液から一部を単離し、以下のデータを得た。標記化合物は白色結晶であった。(異性体混合物)

【0044】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.72(s, 2H), 4.73(s, 2H), 5.78(s, 2H), 5.82(s, 2H), 7.29-7.37(m, 10H), 7.90(dd, 2H, $J=4.59, 1.62\text{Hz}$), 7.94(dd, 2H, $J=5.13, 1.89\text{Hz}$), 7.99-8.01(m, 4H), 8.33(dd, 2H, $J=5.13, 1.89\text{Hz}$), 8.43(d, 2H, $J=4.59, 1.62\text{Hz}$), 8.73-8.76(m, 2H), 8.82-8.84(m, 2H)

【0045】

(2) N-ベンジルオキシメチル-5-(2-シアノ-4-ピリジル)-3-(4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾールの製造

(1) で得られた溶液を内温 5℃ に冷却し、トリメチルシリルニトリル (46.8 mL) を滴下、10 分間攪拌後、N, N-ジメチルカルバミン酸クロリド (64.7 mL) を滴下し、内温 5℃ で 1 時間攪拌した。次に内温を徐々に 35℃ に昇温し、10 時間攪拌した。この反応液を 5℃ に冷却し、0.5 mol/L 炭酸カリウム水溶液 (878 mL) を徐々に加え、反応液を塩基性にした。内温を室温に戻し、トルエン (350 mL) 加え攪拌し、沈殿した生成物を溶解させた。この溶液にトルエン (1750 mL) 加え分液し、有機層を水 (700 mL \times 2) で洗浄、硫酸マグネシウム (140.0 g) で乾燥した。この N-ベンジルオキシメチル-5-(2-シアノ-4-ピリジル)-3-(4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾールのトルエン抽出液を 700 mL まで濃縮し、この溶液から一部を単離して以下のデータを得た。標記化合物は白色結晶であった。(異性体混合物)

【0046】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.71(s, 2H), 4.74(s, 2H), 5.83(s, 2H), 5.88(s

, 2H), 7.28-7.35(m, 10H), 7.92(dd, 2H, J=4.59, 1.62Hz), 8.02(dd, 2H, J=4.59, 1.62Hz), 8.22(dd, 1H, J=5.13, 1.62Hz), 8.32(dd, 1H, J=5.13, 1.62Hz), 8.49(dd, 1H, J=1.62, 0.81Hz), 8.54(dd, 1H, J=1.62, 0.81Hz), 8.76(dd, 2H, J=4.59, 1.62Hz), 8.85(dd, 2H, J=4.59, 1.62Hz), 8.92(dd, 1H, J=5.13, 0.81Hz), 9.01(dd, 1H, J=5.13, 0.81Hz)

【0047】

実施例 2

5 - (2 - シアノ - 4 - ピリジル) - 3 - (4 - ピリジル) - 1, 2, 4 - トリアゾール p - トルエンスルホン酸塩の製造

実施例 1 (2) で得たトルエン溶液に、2 - プロパノール (700 mL) を加え攪拌し、この溶液に p - トルエンスルホン酸一水和物 (151.16 g) を加え、内温 80℃ で 8 時間攪拌した。室温に戻し析出した結晶を取り出し、2 - プロパノール (210 mL × 2) で洗浄した。この白色結晶を 60℃ で 15 時間減圧乾燥し、標記化合物を白色結晶として 106.0 g を得た。続いて、この結晶 90.0 g を 2 - ブタノール (49 mL) と水 (491 mL) の混合液に懸濁し、内温 80℃ で 1 時間加熱した。内温を室温に戻し、結晶を濾取し、2 - ブタノール - 水 (1 : 10) の混合液 (270 mL × 3) で洗浄して得た結晶を 60℃ で 15 時間減圧乾燥し、高純度の標記化合物 75.7 g を得た。

【0048】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) δ ppm : 2.29(s, 3H) , 7.11(m, 2H) , 7.48(dd, 2H, J=6.48, 1.62Hz) , 8.32-8.35(m, 3H) , 8.57(dd, 1H, J=1.62, 0.81Hz) , 8.94-8.98(m, 3H)

【0049】

実施例 3

5 - (2 - シアノ - 4 - ピリジル) - 3 - (4 - ピリジル) - 1, 2, 4 - トリアゾールの製造

実施例 2 で得られた白色結晶 50.0 g に、2 - ブタノール (937.5 mL) と水 (312.5 mL) を加え内温 80℃ で加熱溶解後、直ちに濾過し、濾液を内温 20℃ まで冷却した。得られた懸濁溶液に 0.52 mol / 炭酸水素ナト

リウム水溶液 (250 mL) を滴下し、室温で2時間攪拌後、結晶を濾取し、水 (150 mL×3)、2-ブタノール (150 mL×2) で洗浄した。この結晶を80℃で15時間減圧乾燥し、標記化合物を淡黄色結晶として29.4 gを得た。

【0050】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 8.02 (dd, 2H, $J=4.59, 1.62\text{Hz}$), 8.32 (dd, 1H, $J=5.13, 1.62\text{Hz}$), 8.55 (dd, 1H, $J=1.62, 1.08\text{Hz}$), 8.80 (dd, 2H, $J=4.59, 1.62\text{Hz}$), 8.93 (dd, 1H, $J=5.13, 1.08\text{Hz}$)

【0051】

実施例 4

(1) N-メトキシメチル-5-(1-オキシ-4-ピリジル)-3-(4-ピリジル)-1,2,4-トリアゾールの製造

アルゴン雰囲気下、参考例1で得られた黄色結晶 (34.7 g) のN,N-ジメチルアセトアミド (347 mL) 懸濁液に、クロロメチルメチルエーテル (13.7 mL) を滴下し、室温で10分間攪拌後、トリエチルアミン (25.3 mL) を滴下し内温83℃で2時間加熱した。一部この反応溶液を室温に戻し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=20:1) により精製し、標記化合物を白色結晶として確認した。(異性体混合物)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.43 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 5.67 (s, 2H), 5.70 (s, 2H), 7.89 (dd, 2H, $J=4.32, 1.89\text{Hz}$), 7.93 (dd, 2H, $J=5.13, 2.16\text{Hz}$), 7.99 (dd, 4H, $J=4.59, 1.62\text{Hz}$), 8.32 (dd, 2H, $J=5.13, 2.16\text{Hz}$), 8.43 (dd, 2H, $J=4.32, 1.89\text{Hz}$), 8.74 (dd, 2H, $J=4.59, 1.62\text{Hz}$), 8.84 (dd, 2H, $J=4.59, 1.62\text{Hz}$)

【0052】

(2) N-メトキシメチル-5-(2-シアノ-4-ピリジル)-3-(4-ピリジル)-1,2,4-トリアゾールの製造

(1) で得た反応液を内温15℃まで冷却し、トリメチルシリルニトリル (23.8 mL) を滴下して10分間攪拌後、N,N-ジメチルカルバミン酸クロリド (26.7 mL) を滴下し、室温で1時間、内温57℃で3時間攪拌した。この反応液を氷浴で冷却し、0.5 mol/L 炭酸カリウム水溶液 (581 mL

)を徐々に加え、反応液を塩基性にした。この溶液をトルエン (1042 mL)により抽出し、更らにその水層をトルエン (347 mL)により抽出を行い、このトルエン抽出液を合わせ、水 (347 mL)、飽和食塩水 (347 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム (69.5 g)で乾燥した。このトルエン抽出液をフィルターに通し硫酸マグネシウムを除去した後、347 mLまで濃縮した。この溶液から一部を単離し、標記化合物を確認した。標記化合物は白色結晶であった。

(異性体混合物)

【0053】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.42(s, 3H), 3.44(s, 3H), 5.71(s, 2H), 5.75(s, 2H), 7.91(dd, 2H, $J=4.59, 1.62\text{Hz}$), 8.02(dd, 2H, $J=4.32, 1.62\text{Hz}$), 8.23(dd, 1H, $J=5.13, 1.62\text{Hz}$), 8.32(dd, 1H, $J=5.13, 1.62\text{Hz}$), 8.48(dd, 1H, $J=1.62, 0.81\text{Hz}$), 8.53(dd, 1H, $J=1.62, 0.81\text{Hz}$), 8.76(dd, 2H, $J=4.59, 1.62\text{Hz}$), 8.86(dd, 2H, $J=4.32, 1.62\text{Hz}$), 8.92(dd, 1H, $J=5.13, 0.81\text{Hz}$), 9.02(dd, 1H, $J=5.13, 0.81\text{Hz}$)

【0054】

実施例 5

(1) N-(2-メトキシエトキシメチル)-5-(1-オキシ-4-ピリジル)-3-(4-ピリジル)-1,2,4-トリアゾールの製造

参考例1で得た黄色結晶 (1.00 g) のN,N-ジメチルアセトアミド (10.0 mL)懸濁液に、2-メトキシエトキシメチルクロリド (0.55 mL)を滴下し室温で10分間攪拌後、ジイソプロピルエチルアミン (0.82 mL)を滴下し外温90℃で2時間加熱した。一部この反応溶液を室温に戻し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=20:1)により精製し、標記化合物を白色結晶として確認した。(異性体混合物)

【0055】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.19(s, 3H), 3.20(s, 3H), 3.46-3.49(m, 4H), 3.76-3.80(m, 4H), 5.73(s, 2H), 5.76(s, 2H), 7.89-7.92(m, 2H), 7.94(d, 2H, $J=7.02\text{Hz}$), 7.99(dd, 4H, $J=5.13, 1.62\text{Hz}$), 8.31-8.33(m, 2H), 8.44(d, 2H, $J=7.02\text{Hz}$), 8.74(dd, 2H, $J=5.13, 1.62\text{Hz}$), 8.85(dd, 2H, $J=5.13, 1.62\text{Hz}$)

【0056】

(2) N-(2-メトキシエトキシメチル)-5-(2-シアノ-4-ピリジル)-3-(4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾールの製造

(1) の反応液を 25 分間氷浴で冷却し、トリメチルシリルニトリル (0.67 mL) を滴下して 10 分間攪拌後、N, N-ジメチルカルバミン酸クロリド (0.93 mL) を滴下し、氷浴で 1 時間攪拌した。その後、外温を 60℃ に上げ 3 時間攪拌した。この反応液を氷浴で冷却し、0.5 mol/L 炭酸カリウム水溶液 (12.0 mL) を徐々に加え、反応液を塩基性にした。この溶液をトルエン (30.0 mL) で抽出し、水 (10.0 mL × 2) で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトン:クロロホルム=1:10→1:5) で精製し、標記化合物を無色油状物として 1.34 g 得た。(異性体混合物)

【0057】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.19(s, 3H), 3.20(s, 3H), 3.33-3.49(m, 4H), 3.75-3.81(m, 4H), 5.77(s, 2H), 5.82(s, 2H), 7.93(dd, 2H, $J=4.59, 1.62\text{Hz}$), 8.01(dd, 2H, $J=4.32, 1.62\text{Hz}$), 8.24(dd, 1H, $J=5.13, 1.62\text{Hz}$), 8.30-8.32(m, 1H), 8.50-8.51(m, 1H), 8.53(dd, 1H, $J=1.62, 0.81\text{Hz}$), 8.75(dd, 2H, $J=4.32, 1.62\text{Hz}$), 8.86(dd, 2H, $J=4.59, 1.62\text{Hz}$), 8.91(dd, 1H, $J=5.13, 0.81\text{Hz}$), 9.02(dd, 1H, $J=5.13, 0.81\text{Hz}$)

【0058】

実施例 6

(1) N-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]-5-(1-オキシ-4-ピリジル)-3-(4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾールの製造

アルゴン雰囲気下、参考例 1 で得た黄色結晶 (1.00 g) の N, N-ジメチルアセトアミド (10.0 mL) 懸濁液に、2-(クロロメトキシ)エチルトリメチルシラン (0.85 mL) を滴下し室温で 10 分間攪拌後、ジイソプロピルエチルアミン (0.82 mL) を滴下し外温 90℃ で 2 時間加熱した。一部この反応溶液を室温に戻し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=20:1) により精製し、標記化合物を無色油状物として確認し

た。(異性体混合物)

【0059】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): -0.01(s, 9H), 0.00(s, 9H), 0.89-1.00(m, 4H), 3.76-3.84(m, 4H), 5.77(s, 2H), 5.81(s, 2H), 7.96-7.98(m, 2H), 8.00-8.07(m, 6H), 8.38-8.41(m, 2H), 8.49-8.52(m, 2H), 8.79-8.81(m, 2H), 8.90(dd, 2H, $J=4.59, 1.62\text{Hz}$)

【0060】

(2) N-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]-5-(2-シアノ-4-ピリジル)-3-(4-ピリジル)-1,2,4-トリアゾールの製造

(1)の反応液を35分間氷浴で冷却し、トリメチルシリルニトリル(0.67 mL)を滴下して10分間攪拌後、N,N-ジメチルカルバミン酸クロリド(0.92 mL)を滴下し、1時間攪拌した。その後、外温を60℃に上げ、3時間攪拌した。この反応液を氷浴で冷却し、0.5 mol/L炭酸カリウム水溶液(12.0 mL)を徐々に加え、反応液を塩基性にした。この溶液にトルエン(30.0 mL)で抽出し、水(10.0 mL×2)で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(アセトン:クロロホルム=1:10)で精製し、標記化合物を白色結晶として1.5 g得た。(異性体混合物)

【0061】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.00(s, 18H), 0.95(t, 4H, $J=7.97\text{Hz}$), 3.76-3.83(m, 4H), 5.82(s, 2H), 5.87(s, 2H), 7.99-8.01(m, 2H), 8.07(dd, 2H, $J=4.32, 1.62\text{Hz}$), 8.32(dd, 1H, $J=5.13, 1.89\text{Hz}$), 8.37(dd, 1H, $J=5.13, 1.62\text{Hz}$), 8.57(dd, 1H, $J=1.89, 0.81\text{Hz}$), 8.59(dd, 1H, $J=1.62, 0.81\text{Hz}$), 8.81-8.83(m, 2H), 8.91-8.93(m, 2H), 8.98(dd, 1H, $J=5.13, 0.81\text{Hz}$), 9.09(dd, 1H, $J=5.13, 0.81\text{Hz}$)

【0062】

実施例7

5-(2-シアノ-4-ピリジル)-3-(4-ピリジル)-1,2,4-トリ

アゾール 塩酸塩の製造

実施例 1 (2) で得られた溶液から単離した化合物 (1.00 g) に、トルエン (6.5 mL)、2-プロパノール (6.5 mL) を加え攪拌し、この溶液に濃塩酸 (0.75 mL) を加え、外温 90℃ で 5 時間攪拌した。室温に戻し、析出した結晶を取り出し 2-プロパノール (3.0 mL × 3) で洗浄した。この結晶を 80℃ で 3 時間減圧乾燥し、標記化合物を淡灰色結晶として 0.73 g 得た。

【0063】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 8.35-8.38 (m, 3H), 8.57 (s, 1H),
8.94-8.97 (m, 3H)

【0064】

実施例 8

5-(2-シアノ-4-ピリジル)-3-(4-ピリジル)-1,2,4-トリ

アゾール 硫酸塩の製造

実施例 1 (2) で得られた溶液から単離した化合物 (1.0 g) に、トルエン (6.5 mL)、2-プロパノール (6.5 mL) を加え攪拌し、この溶液に濃硫酸 (0.43 mL) を加え、外温 90℃ で 6 時間攪拌した。室温に戻し、析出した結晶を取り出し 2-プロパノール (3.0 mL × 3) で洗浄した。この結晶を 80℃ で 4 時間減圧乾燥し、標記化合物を白色結晶として 0.81 g 得た。

【0065】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 8.32-8.35 (m, 3H), 8.57 (dd, 1H, $J=1.76, 0.95\text{Hz}$),
8.94-8.98 (m, 3H)

【0066】

実施例 9

5-(2-シアノ-4-ピリジル)-3-(4-ピリジル)-1,2,4-トリ

アゾール メタンスルホン酸塩の製造

実施例 1 (2) で得られた溶液から単離した化合物 (1.0 g) に、トルエン (6.5 mL)、2-プロパノール (6.5 mL) を加え攪拌し、この溶液にメタンスルホン酸 (0.75 mL) を加え、外温 90℃ で 6 時間攪拌した。室温に

戻し、析出した結晶を取り出し 2-プロパノール (3.0 mL × 3) で洗浄した。この結晶を 80℃ で 4 時間減圧乾燥し、標記化合物を白色結晶として 0.84 g 得た。

【0067】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 2.34 (s, 3H), 8.32-8.35 (m, 3H), 8.58 (dd, 1H, $J=1.62$, 0.81Hz), 8.96-8.98 (m, 3H)

【0068】

実施例 10

N-(4-メトキシベンジル)-5-(2-シアノ-4-ピリジル)-3-(4-ピリジル)-1,2,4-トリアゾールの製造

アルゴン雰囲気下、参考例 1 で得た黄色結晶 (1.02 g) の N, N-ジメチルアセトアミド (10.0 mL) 懸濁液に、4-メトキシベンジルクロリド (0.67 mL) を滴下し室温で 10 分攪拌後、ジイソプロピルエチルアミン (0.83 mL) を滴下し外温 90℃ で 5 時間 20 分加熱した。この反応液を終夜室温で放置後、トリメチルシリルニトリル (0.68 mL) を滴下し、10 分攪拌後、N, N-ジメチルカルバミン酸クロリド (0.94 mL) を滴下し、外温を 60℃ に上げ 4 時間 45 分反応液を攪拌した。この反応液を氷浴で冷却し、0.5 mol/L 炭酸カリウム水溶液 (15.0 mL) を徐々に加え、反応液を塩基性にした。この溶液をトルエン (30 mL × 2) で抽出し、水 (15 mL × 2) で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール:クロロホルム=1:20) で精製、室温にて減圧乾燥し、標記化合物を油状物として 0.31 g 得た。(異性体混合物)

【0069】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.71 (s, 6H), 5.63 (s, 2H), 5.66 (s, 2H), 6.86-6.91 (m, 4H), 7.12-7.16 (m, 4H), 7.77-7.79 (m, 2H), 7.96-7.98 (m, 2H), 8.08-8.10 (m, 1H), 8.28 (dd, 1H, $J=5.13$, 1.62Hz), 8.41-8.42 (m, 1H), 8.49 (dd, 1H, $J=1.62$, 0.81Hz), 8.71-8.74 (m, 2H), 8.79-8.82 (m, 2H), 8.89 (dd, 1H, $J=5.13$, 0.81Hz), 8.95 (dd, 1H, $J=5.13$, 0.81Hz)

【0070】

実施例11

N-ベンズヒドリル-5-(2-シアノ-4-ピリジル)-3-(4-ピリジル)
1, 2, 4-トリアゾールの製造

アルゴン雰囲気下、参考例1で得た黄色結晶(1.00g)のN,N-ジメチルアセトアミド(10.0mL)懸濁液に、ベンズヒドリルクロリド(0.85mL)を滴下し室温で10分攪拌後、ジイソプロピルエチルアミン(0.67mL)を滴下し外温90℃で5時間20分加熱した。この反応液を終夜室温で放置後、トリメチルシリルニトリル(0.67mL)を滴下し、10分攪拌後、N,N-ジメチルカルバミン酸クロリド(0.92mL)を滴下し、外温を60℃に上げ3時間反応液を攪拌した。この反応液を氷浴で冷却し、0.5mol/L炭酸カリウム水溶液(15.0mL)を徐々に加え、反応液を塩基性にした。この溶液をトルエン(30mL×2)で抽出し、水(15mL×2)で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:クロロホルム=1:30)で精製、室温にて減圧乾燥し、標記化合物を油状物として0.21g得た。(異性体混合物)

【0071】

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 7.29-7.42(m, 22H), 7.67(dd, 2H, $J=4.32, 1.62\text{Hz}$), 7.92(dd, 2H, $J=4.32, 1.62\text{Hz}$), 7.94-7.96(m, 1H), 8.23(dd, 1H, $J=5.13, 1.62\text{Hz}$), 8.28-8.29(m, 1H), 8.45-8.46(m, 1H), 8.70(dd, 2H, $J=4.32, 1.62\text{Hz}$), 8.82(dd, 2H, $J=4.32, 1.62\text{Hz}$), 8.86(dd, 1H, $J=5.13, 0.54\text{Hz}$), 8.94-8.96(m, 1H)

【0072】

実施例12

N-ベンジルオキシメチル-5-(2-シアノ-4-ピリジル)-3-(2-メチル-4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾールの製造

アルゴン雰囲気下、参考例2で得られた黄色結晶(0.50g)のN,N-ジメチルアセトアミド(5.0mL)懸濁液にベンジルクロロメチルエーテル(0.32mL)を滴下し室温で10分攪拌後、トリエチルアミン(0.32mL)

を滴下し外温 90℃で3時間加熱した。この反応液を氷浴で冷却し、トリメチルシリルニトリル (0.32 mL) を滴下して10分攪拌後、N, N-ジメチルカルバミン酸クロリド (0.44 mL) を滴下し、氷浴で1時間攪拌した。その後、外温を60℃に上げ3時間攪拌した。この反応液を氷浴で冷却し、0.5 mol/L 炭酸カリウム水溶液 (6.0 mL) を徐々に加え、反応液を塩基性にした。この溶液をトルエン (15.0 mL) で抽出し、水 (5.0 mL × 2) で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトン:クロロホルム=1:30) で精製し、標記化合物を無色油状物として0.63 g得た。(異性体混合物)

【0073】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.58(s, 3H), 2.59(s, 3H), 4.71(s, 2H), 4.73(s, 2H), 5.81(s, 2H), 5.87(s, 2H), 7.29-7.34(m, 10H), 7.70-7.72(m, 1H), 7.76-7.77(m, 1H), 7.82-7.83(m, 1H), 7.89-7.90(m, 1H), 8.22(dd, 1H, $J=5.13, 1.62\text{Hz}$), 8.31(dd, 1H, $J=5.13, 1.62\text{Hz}$), 8.48(dd, 1H, $J=1.62, 0.81\text{Hz}$), 8.53(dd, 1H, $J=1.62, 0.81\text{Hz}$), 8.62(dd, 1H, $J=5.27, 0.81\text{Hz}$), 8.69-8.71(m, 1H), 8.92(dd, 1H, $J=5.13, 0.81\text{Hz}$), 9.01(dd, 1H, $J=5.13, 0.81\text{Hz}$)

【0074】

実施例 13

5-(2-シアノ-4-ピリジル)-3-(2-メチル-4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾール p-トルエンスルホン酸塩の製造

実施例 12 で得られた N-ベンジルオキシメチル-5-(2-シアノ-4-ピリジル)-3-(2-メチル-4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾール (0.63 g) に、2-プロパノール (4.1 mL)、トルエン (4.1 mL) を加え攪拌し、この溶液に p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.85 g) を加え、外温 80℃で13時間攪拌した。室温に戻し析出した結晶を取り出し、2-プロパノール (3.8 mL × 2) で洗浄した。この白色結晶を60℃で5時間減圧乾燥し、標記化合物を白色結晶として0.58 gを得た。

【0075】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 2.29(s, 3H), 2.77(s, 3H), 7.11(dd, 2H, $J=7.83,$

0.54Hz), 7.48(dd, 2H, J=7.83, 0.54Hz), 8.28-8.34(m, 3H), 8.57-8.58(m, 1H), 8.89(dd, 1H, J=5.94, 1.35Hz), 8.99(d, 1H, J=5.13Hz)

【0076】

試験例

血清尿酸低下作用

7週齢の雄性ウイスター系ラット（1群4匹）に、0.5%メチルセルロース（MC）水溶液に懸濁した被験物質を、投与量が0.3mg/5mL/Kgとなるように胃ゾンデを用いて強制経口投与した。被験物質投与6時間後に眼窩静脈より採血し、血液を室温で1時間放置した後2000×gで10分間遠心分離して血清を採取した。血清尿酸値は尿酸測定用キット（和光純薬・リントングステン酸法）にて測定し、以下の式により血清尿酸低下率を算出したところ、実施例2で得た化合物は51.1%の値を得た。

【0077】

血清尿酸低下率（%）

$$= (1 - \text{被験物質投与群の平均血清尿酸値} / \text{MC投与群の平均血清尿酸値}) \times 100$$

【0078】

【発明の効果】

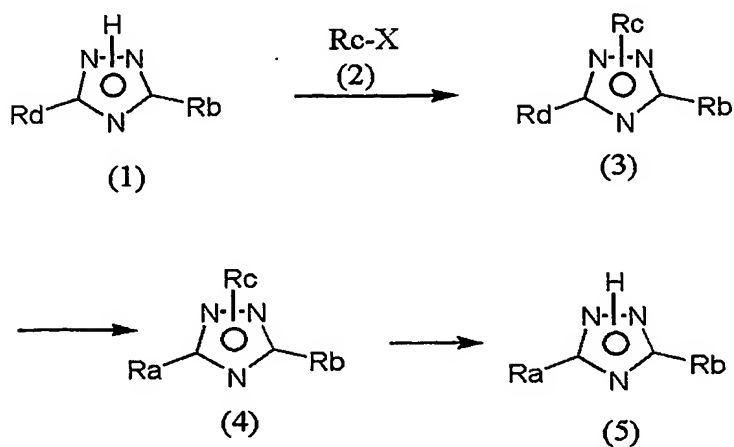
化合物（1）より、反応途中で反応生成物をいずれも単離することなく高収率で、キサンチンオキシダーゼを阻害し、痛風、高尿酸血症の治療に有用である置換基を有していてもよい2-シアノピリジン-4-イル基を3位に有し、かつ置換基を有していてもよい芳香族基を5位に有する1, 2, 4-トリアゾール化合物（5）を製造することができる。

【書類名】 要約書

【要約】

【解決手段】 次の反応式

【化1】



(式中、R a、R b及びR dは置換基、R cは酸によって除去できる基を示す)
 に示すように、化合物(1)にR c-X(2)を反応させて化合物(3)を得、
 これにニトリル化剤を反応させ化合物(4)を得、次いで基R cを除去する1,
 2, 4-トリアゾール化合物(5)、その塩又は水和物の製造方法。

【効果】 化合物(1)より、反応途中で反応生成物をいずれも単離することなく高収率で、キサンチンオキシダーゼを阻害し、痛風、高尿酸血症の治療に有用である置換基を有していてもよい2-シアノピリジン-4-イル基を3位に有し、かつ置換基を有していてもよい芳香族基を5位に有する1, 2, 4-トリアゾール化合物(5)を製造することができる。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2003-201286
受付番号	50301225100
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0095
作成日	平成15年 7月25日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成15年 7月24日
-------	-------------



特願 2 0 0 3 - 2 0 1 2 8 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[5 9 2 1 9 7 5 9 9]

1. 変更年月日

2 0 0 3 年 4 月 1 6 日

[変更理由]

住所変更

住 所

埼玉県さいたま市大宮区桜木町 4 丁目 3 8 3 番地

氏 名

株式会社富士薬品